

REVISÃO

DOI: 10.3395/2317-269X.00648

Registro e tecnovigilância de implantes dentários: panorama atual nos EUA, na União Europeia, no Brasil e sugestões de aprimoramento desses sistemas

Registry and surveillance of dental implants: current panorama in the USA, European Union, Brazil and suggestions for improved systems

RESUMO

Diana Ribeiro do Espírito
Santo Jacomo^{1,*}

Patrícia Fernandes da Silva Nobre¹

Mônica Diuana Calasans-Maia^{II}

José Mauro Granjeiro^{III}

Isabella Fernandes Delgado^I

O objetivo do presente trabalho foi comparar e analisar os requisitos necessários para registro e as ações de tecnovigilância para implantes dentários nos EUA, na União Europeia e no Brasil. Após análise da literatura e das principais normas em vigor, observou-se a preocupação com o controle de riscos e a prevenção de falhas no uso dos implantes dentários. Nos EUA, o sistema de registro e tecnovigilância é centralizado e se verificam problemas de subnotificação e falhas na análise dos relatórios de notificação, bem como um intervalo de tempo longo entre a identificação dos problemas e a ação devido à extensão do processo administrativo. Na União Europeia, os poucos estudos identificados sugerem que o sistema regulatório oferece riscos aos pacientes devido à ausência de transparência entre os Órgãos Notificadores e à dificuldade em se articular a tecnovigilância entre os países. No Brasil, a tecnovigilância é centralizada, porém ainda é incipiente. O envelhecimento da população promove forte demanda por reabilitação oral dos pacientes, sobretudo os carentes, prevista no programa Brasil Sorridente. A demanda pelo serviço oferece uma oportunidade de expansão do mercado, mas detecta-se risco de entrada de produtos de baixa qualidade. Neste contexto, o aprimoramento das atividades de tecnovigilância de implantes dentários é necessário.

PALAVRAS-CHAVE: Implantes Dentários; Regulação de Produtos para Saúde; Tecnovigilância; Vigilância Pós-comercialização

ABSTRACT

This study compared and analyzed, after reviewing the literature and the main legal regulations, the requirements for registration and the post-marketing surveillance activities of dental implants in the USA, the European Union and in Brazil. The legal regulations studied showed a concern for risk control and for prevention of failures in the use of dental implants. In the US, the system is centralized, which produces underreporting problems and flaws in the analysis of reporting, as well as a long time between problems identification and the action (due to the extension of the administrative process). In the European Union the few identified studies suggested that the regulatory system provides risks to patients related to the lack of transparency among notifying organs and to the difficulty in articulating the post-marketing surveillance among countries. In Brazil, the post-marketing surveillance is centralized, and is still in its infancy, having the “sentinel” hospitals and “Notivisa” as its main initiatives. Population ageing promotes strong demand for patients’ oral rehabilitation, especially the needy included in the “Smiling Brazil” program. The service demand may offer a market expansion opportunity, but it also poses a risk of low-quality products entry. In this context, the improvement of post-market surveillance activities of dental implants becomes a priority.

KEYWORDS: Dental Implants; Medical Device Regulation; Technovigilance; Post-marketing Surveillance

^I Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

* E-mail: diana.jacomo@gmail.com

Recebido: 10 set 2015
Aprovado: 04 abr 2016



INTRODUÇÃO

O implante é definido como sendo um material natural ou artificialmente elaborado que é inserido em uma estrutura orgânica, de modo a fazer parte integrante dela^{1,2,3}.

Há séculos vêm-se tentando substituir dentes perdidos utilizando-se materiais naturais ou sintéticos. Nas antigas civilizações grega, etrusca e egípcia, eram usados metais, ossos, marfim e pedras como jade. Em Honduras, foram encontradas evidências da utilização de conchas marinhas⁴. Alguns desses desenhos conceituais evoluíram para os implantes atuais².

Atualmente os implantes dentários são utilizados como âncoras para várias reconstruções protéticas, tendo se tornado uma opção previsível de tratamento para os pacientes parcial ou totalmente desdentados^{1,5,6,7,8,9,10,11}.

A opção pelo uso de implantes dentários não é isenta de riscos e o sucesso dessa terapia depende da qualidade e quantidade de osso do paciente, do planejamento e da realização adequada da técnica cirúrgica de instalação, do monitoramento em visitas de controle para averiguação das condições gerais de saúde bucal (avaliação do risco de ocorrência de periimplantite e fraturas) e da qualidade do implante utilizado. Imediatamente após a instalação do implante, uma série de eventos ocorrem entre a superfície do implante e o hospedeiro, como a adsorção de proteínas e proteínas do sangue à superfície do implante, processo inflamatório seguido pela formação óssea inicial ao redor do implante e ciclos de remodelação que promovem o mais alto grau de organização e propriedades mecânicas do osso. Osseointegração foi originalmente definida como uma ligação estrutural e funcional direta entre o osso vivo organizado e a superfície de um implante com carga⁵. Atualmente, a osseointegração é definida pela ISO 16.443:2014¹² como sendo a retenção do corpo do implante por aproximação íntima com células ósseas vivas, visível ao nível da luz microscópica. Compreende-se, então, que os implantes, sujeitos aos fluidos bucais e aos esforços mastigatórios, são de difícil substituição, uma vez que estejam instalados e osseointegrados. Em pacientes jovens, é fundamental apresentarem uma longevidade igual ou superior a 30 anos^{13,14,15,16}.

Alguns estudos demonstram que a osseointegração, condição microscópica e clínica de rígida fixação entre o implante e o osso¹⁷, se estabelece em 95% dos casos, independentemente do sistema de implante utilizado. Desta forma, as complicações com implantes dentários mais observadas dizem respeito a problemas biomecânicos depois que o implante recebe carga, sendo o diagnóstico destas falhas mais frequente nos primeiros 18 meses após o implante ser colocado em função mastigatória¹⁸.

As principais causas de falha precoce parecem ser a falta de estabilidade primária, o trauma cirúrgico, e a infecção. No caso de falhas tardias, a sobrecarga, a periimplantite, os implantes com desenhos imperfeitos, e as construções protéticas inadequadas são os fatores mais relevantes¹⁹. Os desenhos de implante que aperfeiçoam a distribuição de forças, a colocação do implante, e diminuem o grau de micromovimentação, também melhoram

as condições para formação óssea nos casos de carga imediata²⁰. Prevenir as falhas de estabilidade biomecânica dos implantes dentários é importante, pois tais incidentes necessitam, por vezes, de intervenções cirúrgicas adicionais que oneram o custo e aumentam os riscos²¹.

Outra fonte de risco relevante para o sucesso do implante é a inadequada adaptação cervical de implantes de hexágono externo, plataforma regular, com seus respectivos intermediários devido à suscetibilidade à contaminação bacteriana. Estudo recente demonstrou, através da Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), para uma das marcas testada, que o espaço (*gap*) entre o implante e o intermediário era da ordem de 96 µm, cerca de 13 vezes maior que as outras quatro marcas testadas²². Deste modo, tem-se observado preocupação com a falta de controle da qualidade dos novos implantes, quanto ao atendimento de critérios clínicos mínimos, quer sejam eles quantitativos ou qualitativos²³.

No Brasil, os tratamentos com implantes dentários vêm sendo realizados desde a metade do século XX e, apesar de ainda apresentarem um custo elevado, seu uso tem sido popularizado nos últimos anos, com o surgimento/crescimento das clínicas populares de Implantodontia. Da perspectiva governamental, considerando o Programa Brasil Sorridente e a meta de acabar com o edentulismo no país, estuda-se a ampliação da oferta deste tipo de tratamento à população carente.

Contudo, a aquisição dos implantes para a utilização nos programas sociais tem por base o menor preço, e gera preocupação por parte dos órgãos fiscalizadores e dos usuários, uma vez que ainda não existem parâmetros eficientes e práticos para avaliação da qualidade dos implantes comercializados no nosso país. Destarte, é fundamental a existência de evidências quanto à qualidade e à relação custo/efetividade dos implantes, de maneira a orientar a tomada de decisão dos gestores de saúde. Neste cenário, o presente estudo comparou e analisou os requisitos necessários para registro e as ações de vigilância pós-comercialização de implante dentário, considerado produto para a saúde, nos EUA, na União Europeia e no Brasil.

METODOLOGIA

Realizou-se a revisão da literatura tendo como base o levantamento das principais normas em vigor nos EUA, na União Europeia e no Brasil, relativas ao registro de produtos para saúde sob ação da vigilância sanitária.

A primeira etapa consistiu em acessar o sítio eletrônico da FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) na internet, responsável pela regulação dos produtos para saúde nos Estados Unidos. Em seguida, foi verificado o sítio da Comissão Europeia (*European Commission*), que coordena a regulação de correlatos nos países integrantes da União Europeia. Por último, foi acessado o sítio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), consultando as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) pertinentes ao tema. Em todos os sítios, foram pesquisadas as principais legislações



em vigor com os requisitos necessários para o registro de implantes dentários. Também foram verificados os procedimentos de vigilância pós-comercialização adotados nesses países.

Nas bases de dados SciELO e Medline, foram pesquisadas publicações, no período de 1950 a 2015, através das seguintes palavras-chave: *dental implants*, *dental implants failure*, *dental implants cost-effective*, *dental implants legislation*, *medical device regulation* e *quality of dental implants*; com o objetivo de aperfeiçoar a interpretação dos dados contidos nas legislações, identificar a ocorrência de falhas e a relação de custo e benefício no tratamento com implantes dentários.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Implantes dentários

De acordo com a ISO 16443:2014¹², os implantes dentários são dispositivos especialmente desenhados para serem instalados cirurgicamente dentro, através ou sobre os ossos do complexo craniofacial, cujos propósitos primários são suportar e resistir aos deslocamentos das próteses dentárias.

Os implantes dentários são considerados produtos para a saúde e sua classificação quanto ao risco depende do sistema regulatório dos diferentes países.

As propriedades físicas e químicas dos materiais implantados são fatores bem documentados que influenciam a evolução clínica e o prognóstico do tratamento com implantes. Essas propriedades incluem a microestrutura do implante, a sua superfície, composição e características, bem como fatores ligados ao desenho do implante. Um material ideal de implante precisa ser biocompatível e apresentar resistência mecânica e à corrosão^{24,25,26}. Os princípios de concepção do implante devem ser compatíveis com as propriedades físicas do material escolhido²⁴.

As taxas favoráveis de sobrevivência clínica a longo prazo dos implantes de titânio e suas ligas biomédicas têm feito deste material o “padrão-ouro” para a fabricação de implantes dentários endosséus^{24,27,28,29}. A fratura de um implante de titânio tem incidência variando de 0% a 6%^{30,31,32,33,34}. Entre as causas potenciais de fratura estão o desenho do implante, os defeitos de fabricação e a sobrecarga biomecânica³⁵.

Um estudo retrospectivo que analisou fraturas de implantes de titânio permitiu concluir que as fraturas foram mais comuns em implantes de titânio comercialmente puro Grau I, com diâmetro de 3,75 mm. Os implantes estavam suportando restaurações em pacientes parcialmente desdentados e as fraturas ocorreram após afrouxamento do parafuso³⁶. O afrouxamento do parafuso pode ser causado por desenhos protéticos inadequados, sobrecarga oclusal ou atividades parafuncionais³⁷. Na literatura, o mecanismo proposto para o insucesso do implante de titânio é a fadiga do metal por alto carregamento oclusal cíclico^{38,39}.

O recolhimento (*recall*) de produtos odontológicos acontece frequentemente nos EUA, e os eventos adversos relacionados

aos implantes representaram, no período compreendido de 1996 a 2011, 53,5% do total de eventos informados de produtos odontológicos⁴⁰. A principal causa das notificações foi a falha na osseointegração, seguida do superaquecimento do implante ou do componente, por uso de técnica incorreta, perda de osseointegração e fratura do implante⁴⁰.

Um estudo recente avaliou a questão da confiabilidade mecânica em implantodontia e reforçou a necessidade de se dar ênfase, nos novos implantes, não só à melhoria da osseointegração, mas também à preservação e manutenção da integridade do implante de um ponto de vista mecânico⁴¹.

Normas padronizadas

Um conjunto de normas harmonizadas foi desenvolvido pela Organização Internacional para Normatização (*International Organization for Standardization* - ISO) no qual são padronizados os requisitos para a avaliação biológica de produtos para a saúde. A conformidade com as normas ISO é essencial para os produtos que serão comercializados na União Europeia, nos Estados Unidos e no Brasil. Resumidamente, os fabricantes de produtos para a saúde devem determinar quais tipos de efeitos biológicos são motivo de preocupação para os materiais em um produto em particular, com base na natureza e duração da utilização final do produto. Tais efeitos podem incluir sensibilização, irritação, hemocompatibilidade, vários outros tipos de toxicidade e alterações reprodutivas ou do desenvolvimento. Ao todo, 12 categorias de potenciais preocupações biológicas são identificadas na ISO nº 10993⁴² para conclusivamente confirmar a segurança e eficácia dos produtos para a saúde sob investigação.

A globalização leva ao imperativo para o comércio mundial sem fronteiras e as indústrias pressionam pela liberação e rápida comercialização de novos dispositivos médicos⁴³. Em 1º de março de 2012, o Fórum Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos prometeu “acelerar a harmonização e a convergência regulamentar internacional dos dispositivos médicos”^{44,45}.

Regulação de produtos para a saúde

Os produtos para a saúde, também denominados produtos correlatos, são aparelhos, materiais ou acessórios cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, ópticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários, destacando-se dentre estes, os implantes dentários.

A constatação de que a talidomida é teratogênica, em 1961, contribuiu para o consenso de que os fármacos e os produtos para a saúde devem estar sujeitos a uma regulação mais rigorosa do que outros bens de consumo⁴³. Trata-se de um processo que deve conduzir as informações disponíveis para alertar profissionais de saúde e pacientes sobre os benefícios e possíveis riscos das opções de tratamento⁴⁶.

A regulação dos produtos para a saúde enfrenta muitos desafios em comparação com os medicamentos. Os produtos para a saúde



podem passar por um processo de desenvolvimento mais contínuo, caracterizado por uma série de passos incrementais tanto na criação como na fabricação. A evolução pode ser útil, mas também levanta a possibilidade de que um produto usado na prática pode ser diferente, em algum aspecto importante, quando comparado ao que foi avaliado como parte do processo de regulamentação⁴⁶. Sendo assim, encontrar a melhor forma de regular os avanços rápidos e revolucionários dos dispositivos utilizados nos tratamentos de saúde é uma questão crucial.

Outro obstáculo é o imperativo para o comércio mundial sem fronteiras, que aumenta a pressão das indústrias pela liberação e rápida comercialização de novos produtos^{43,47}. Em adição, o envelhecimento saudável e ativo da população aumenta na demanda pela globalização de tecnologias saúde⁴⁸. Diante deste panorama, observa-se a importância da trajetória da regulamentação dos produtos para a saúde em cada país, bem como da natureza e evolução dos respectivos sistemas políticos administrativos no que tange à saúde⁴³.

Compreende-se, então, que a regulamentação de produtos para a saúde é tanto sobre riscos, como sobre mercados e empresas⁴³. E o relacionamento entre a segurança do paciente, o acesso ao mercado, o comércio e os lucros é conceitualmente, analiticamente e empiricamente complexo⁴⁷.

Normas e controle da qualidade exigidos para registro de implantes dentários nos EUA

O controle da produção e comercialização de produtos para a saúde nos Estados Unidos compete à FDA, desde a publicação do *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* - FDCA, de 1938, no qual estes produtos são denominados dispositivos médicos (do inglês *Medical Devices*)⁴⁹. Não obstante, a determinação de competência para a sua atuação, a norma da década de 1930 não oferecia definição legal para dispositivos médicos e indicava a intervenção apenas em caso de produtos que tivessem sido introduzidos no comércio interestadual, e somente quando fossem adulterados ou constatada falha de rotulagem^{50,51}.

As modificações incorporadas à FDCA pela emenda Kefauver-Harris, em 1962, ensejaram maior controle sobre produtos para a saúde, cujas características eram compreendidas como drogas e, também, correlatos, como lentes de contato, silicone injetável, cimento ósseo, entre outros produtos. A indefinição referente à aplicação de uma norma específica para drogas em outra área não conferia à FDA muita margem de ação, de maneira que seu poder de polícia era constantemente refutado e arguido judicialmente. No entanto, nos anos 1970, sérios eventos adversos atribuídos ao uso de um dispositivo intrauterino denominado *Dalkon Shield* expuseram a fragilidade do arcabouço normativo americano. Como consequência, aprovou-se nova emenda que ampliou e tornou mais efetiva a jurisdição do FDCA, com controle sobre dispositivos médicos^{50,51}.

A emenda dos dispositivos médicos (do inglês *Medical Device Amendments*) foi aprovada em 1976, depois de extensas discussões e audiências no Congresso Americano. Esta proporcionou

desenho regulatório que acomodasse um processo de transição de um ambiente virtualmente desregulado para um administrado^{51,52}. Como resultado definiu-se o conceito de dispositivos médicos, um sistema de categorização baseado em avaliação do risco que orienta o processo de registro e controle pós-comercialização, processos de registro (avaliação pré-comercialização, resultando em um produto aprovado) e um processo simplificado que resulta em um produto liberado ou notificado.

A emenda criou três classes de dispositivos considerando seus riscos para a saúde: classe I - baixo risco, por exemplo, escovas de dente; classe II - risco moderado, por exemplo, bombas de infusão; classe III - alto risco e outros aguardando classificação, por exemplo, implantes metálicos de quadril, desfibriladores, implantes dentários e vários tipos de produtos relacionados a marcapassos^{50,51,53,54} (Tabela).

Produtos classe III puderam temporariamente usar a forma de registro simplificado até que a FDA providenciasse correta classificação ou desenvolvesse normas específicas^{50,51}.

As empresas têm duas vias para registrar seus produtos junto ao CDRH (*Center for Devices and Radiological Health*). A primeira consiste na aprovação pré-comercialização, ou *Premarket Approval* - PMA, na qual, após a solicitação de uma isenção para o dispositivo sob investigação ou *Investigational Device Exemption*, a empresa é autorizada a fabricar e transportar o produto no território americano para fins de estudos destinados a registro. A empresa solicitante deve conduzir estudos clínicos suficientes para oferecer evidências de eficácia e segurança. Processos PMA incluem necessariamente inspeções às unidades fabris e aderência às normas de garantia de qualidade, bem como às de rotulagem aplicáveis. São PMA produtos novos classe III que ofereçam risco à saúde humana, destinados ao suporte vital ou manutenção da vida dentro ou fora de unidades de cuidados; entretanto, alguns produtos desta categoria puderam, e até o momento podem, optar pelo registro simplificado descrito a seguir^{50,51,55}.

A segunda via, ou opção, consiste em um processo simplificado, destinado, a princípio, para produtos classes I e II, no qual seria demonstrada a equivalência substancial entre o produto submetido à avaliação e produtos comercializados antes de 1976⁵⁶. Este processo é conhecido como 510(k), por ser esta a seção e subseção onde se encontra descrita na FDCA, e é empregado em 80% de todas as submissões de novos produtos, incluindo produtos classe III. Um processo 510(k) tradicional inclui informações sobre: o desempenho do produto sob as condições esperadas de uso; o desenho e características dos componentes do dispositivo; modelos de embalagem, rotulagem e materiais impressos; descrição e resumo de estudos clínicos e não clínicos que apoiem as afirmações sobre o desempenho do produto; meios pelos quais os usuários podem verificar a qualidade; e informações sobre qualquer *software* ou equipamento adicional necessário à sua operação^{49,50,53,54,55}. Implantes metálicos de quadril e implantes dentários podem ser qualificados como 510(k), desde que demonstradas sua equivalência substancial a produtos existentes antes da publicação da norma americana de 1976.



Tabela. Classificação de risco dos produtos para saúde nos EUA, União Europeia e Brasil.

Países	Legislação	Classificação de risco dos produtos para saúde
EUA	FDA - Medical Device Amendments (1976) e Fed Regist. (2004 May) 12;69(92):26302-4	Classe I - baixo risco, por exemplo, escovas de dente
		Classe II - risco moderado, por exemplo, bombas de infusão, implantes dentários
		Classe III - alto risco e outros aguardando classificação, por exemplo, desfibriladores
União Europeia	Diretiva Europeia	Classe I - risco baixo, por exemplo, dispositivos não invasivos como escovas de dente
		Classe IIa - risco moderado, por exemplo, todos os dispositivos não invasivos destinados à condução ou ao armazenamento de sangue, líquidos ou tecidos corporais, líquidos ou gases com vista à perfusão, administração ou introdução no corpo
		Classe IIb - risco moderado a alto, por exemplo, dispositivos que se destinem a ser utilizados sobretudo em feridas que tenham fissurado a derme e que só possam cicatrizar por segunda intenção, implantes dentários
		Classe III - risco alto, por exemplo, dispositivos que se destinem especificamente a ser utilizados em contato direto com o sistema nervoso central, implantes dentários
Brasil	RDC Anvisa no 185 de 2001	Classe I - risco baixo, por exemplo, cama hospitalar
		Classes II - risco médio, por exemplo, equipamento de ultrassom, implantes dentários
		Classe III - risco alto, por exemplo, aparelho de raios-X
		Classe IV - risco máximo, por exemplo, marcapassos

Frequentemente os estudos clínicos não são necessários, e, quando apresentados, não são de fato clínicos. Muitas vezes, equivalência substancial significa apenas que o produto tem desempenho similar ao de um produto usado como referência (*predicate product*) nas mesmas condições de uso, e que era comercializado antes de 1976⁵⁶.

Além dos requisitos menos rigorosos para montagem e análise de processo, os produtos que recebem liberação via 510(k) oferecem outras vantagens à empresa peticionante que incentiva sua adoção:

- Processos 510(k) não costumam ensejar inspeções de linha de montagem, operando a análise sobre dados documentais.
- Geralmente não requer estudos pós-comercialização ou análises de controle.
- A FDA tem autoridade limitada para revogar ou suspender uma liberação de produto considerado inseguro ou ineficaz, até porque o processo não tem por objetivo verificar esses quesitos fora do escopo da equivalência^{51,53,57,58}.

Não obstante a previsão do Congresso Americano para a completa transição dos produtos classe III para PMA, expressa em 1990, ainda em 2012 o mercado contava com 19 tipos de produtos que ainda eram 510(k), incluindo próteses de quadril e outros implantáveis⁵⁰.

Uma das razões apontadas na literatura para tantos processos 510(k) é também o seu custo mais baixo comparado aos processos PMA, o que possibilita ao relativamente pequeno CDRH analisar milhares de submissões anualmente, apesar de suas restrições orçamentárias. O custo de um processo 510(k) já foi estimado em US\$ 18.200,00, enquanto um PMA em US\$ 870.000,00. Apesar da cobrança de taxas aos usuários, a maior parte dos recursos do

Departamento é oriunda de dotação do Tesouro, por determinação do Congresso (80%)^{50,51,57}.

Estudo elaborado por consultores privados para a indústria aponta que esta percebe os processos do modelo americano como longos, rigorosos e de resultado imprevisível, indicando bastante discricionariedade da agência⁵⁷.

Normas e controle da qualidade exigidos para registro de implantes dentários na União Europeia

A constituição europeia afirma o caráter comunitário complementar da saúde pública e a soberania nacional para organização do sistema de saúde. Para regular um mercado diversificado e complexo, novas normas conhecidas como Diretivas de Nova Abordagem (*New Approach Directives*) foram introduzidas pelo Conselho Europeu (*European Council*), que definiu os requisitos essenciais para garantir a segurança e o desempenho dos produtos para a saúde⁵⁹. Estas exigências aplicam-se a todos os países-membros.

Não existe um órgão ou agência vinculado à União Europeia que centralize o controle de produtos para a saúde nos países-membros. Parâmetros de segurança e qualidade mínimos para estes produtos são indicados por uma Comissão Europeia e internalizados pelos países membros respeitando suas normas e capacidades administrativas locais^{55,60}.

Para implementação das Diretivas, os países-membros constituem Autoridades Competentes (*Competent Authorities*), como a Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos para a saúde (*Medicines and Health-care Products Regulatory Agency* - MHRA) no Reino Unido, que têm poder de supervisão e revisão de processos de registro conforme sua organização interna. Geralmente produtos de risco mais baixo são submetidos diretamente a



esses órgãos. Produtos de classificação de risco mais alto são submetidos a Órgãos Notificadores, ou *Notified Bodies*, que são cerca de 80 empresas privadas capacitadas a conferir a Marca de Conformidade Europeia, ou *CE Mark*, aos produtos, que então podem ser livremente comercializados nos países da União Europeia e exportados^{55,56,60,61,62}. A *CE Mark* pode ser comparada, então, à autorização de comercialização expedida pela autoridade sanitária federal brasileira ou americana.

A classificação do risco de acordo com a Diretiva Europeia⁶³ é dividida em quatro categorias: I, IIa, IIb e III (Tabela). Implantes dentários são considerados dispositivos implantáveis, isto é, um produto que é inserido no corpo humano por um cirurgião e permanece no corpo do paciente por tempo indeterminado, porém superior a trinta dias. Sua classificação do risco é IIb ou III, dependendo do projeto e da maneira como o fabricante submete o processo ao Órgão Notificador^{64,65}.

O Órgão Notificador aplica normas de qualidade harmonizadas para análise dos processos e, caso os produtos atendam aos requerimentos, emite um certificado de Conformidade Europeia. Produtos de risco classe IIb e III raramente apresentam muitos ensaios clínicos nos seus processos de registro, sendo comum que apresentem revisão da literatura sobre produtos de mesma categoria, indicação, dados e estudos não revisados por pares. A norma obriga apenas a demonstração de que os benefícios ultrapassam os riscos dentro das condições e indicações estritas de uso^{55,60,61,66}.

Outra questão importante é que as aprovações de produtos são feitas majoritariamente por entidades privadas, e não de Saúde Pública, ou seja, que agem mais como certificadores do que como avaliadores do impacto de um determinado produto ou tecnologia na saúde das pessoas e das populações e que têm compromisso limitado com a integração de um sistema de monitoramento^{61,65}.

Estudo feito por consultores privados sobre a percepção dos agentes regulados acerca do processo regulatório europeu demonstra que este é visto como mais rápido e de resultado mais previsível. Por outro lado, não é possível saber se essa rapidez significa maior quantidade de produtos inovadores e se também não causa prejuízos à saúde da população⁶¹.

O fato de não haver um órgão centralizado que colete e organize informações pré- e pós-comercialização impede que se tenha uma noção precisa da uniformidade e qualidade dos produtos fabricados em todos os países-membros e dos eventos adversos e queixas técnicas. A escassez de estudos impede conclusões mais apuradas, e a maioria dos artigos localizados trabalhou com dados de apenas alguns países, por diversas razões, inclusive não existirem dados consolidados em outros países consultados. Portanto, o modelo europeu ainda não parece oferecer elementos para uma crítica mais apurada de seus resultados⁶⁵.

Normas e controle da qualidade exigidos para registro de implantes dentários no Brasil

No Brasil, a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) é o órgão que atua junto à ISO e a diferentes associações na padronização, monitoramento e medição dos processos de fabricação,

manutenção dos registros, inspeção de qualidade e revisão sistemática dos processos. Além da ABNT, a Anvisa, por meio de sua Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos e de sua Gerência Geral de Tecnologias em Produtos para Saúde, tem como uma de suas atribuições o monitoramento da qualidade de biomateriais produzidos por indústrias nacionais e importados. Tais materiais são regulamentados verificando-se o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação, sendo concedida a prorrogação da certificação após avaliação anual^{67,68}. É necessário comprovar que o produto para saúde é eficaz e seguro para utilização em humanos. Os critérios para atender a esses pré-requisitos são definidos pela Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa (RDC) nº 56, de 6 de abril de 2001^{67,69}.

Os implantes dentários são considerados biomateriais classificados como produtos para saúde classe II, e necessitam seguir alguns parâmetros visando à obtenção do registro no Ministério da Saúde (MS), que são regulamentados pela RDC/Anvisa nº 185 de 22 de outubro de 2001^{68,70}. De maneira geral, essa resolução aplica as mesmas regras aos produtos importados e nacionais, categorizando os produtos em quatro classes de risco de acordo com diferentes regras de enquadramento (Tabela). A resolução permite, também, que produtos sejam registrados, notificados ou isentos de registro, de acordo com os critérios de risco e legislação adicional. Os requerimentos de qualidade, segurança e eficácia podem incluir análise prévia, certificação e apresentação de estudos clínicos, porém estes também dependerão da classe e enquadramento do produto, bem como de legislação paralela. A Anvisa requer a inspeção de unidades de produção para emissão de Certificado de Boas Práticas de Fabricação, tanto de fabricantes nacionais como estrangeiros, conforme a RDC nº 34 de 8 de Julho de 2013⁷⁰ e a RDC nº 39 de 14 de Agosto de 2013⁷¹, que encontravam respaldo legal no art. 17 do Decreto nº 79.094/77, e que agora são respaldados pelo art. 17 do Decreto nº 8.077 de 14 de agosto de 2013⁷². A agência solicita a realização de ensaios clínicos para produtos novos, porém, para a maior parte dos produtos de classe II e III, para os quais não há previsão expressa, ela entende que ensaios clínicos realizados para a autorização de comercialização no país de origem não precisam ser reapresentados e reanalisados integralmente por ocasião do registro/notificação no Brasil, e podem ser citados de maneira resumida.

Implantes dentários não se encontram sujeitos à análise prévia ou certificação compulsória. Por outro lado, os dois processos consistem essencialmente em análises físico-químicas e, no caso da certificação compulsória, incluem o processo produtivo. No entanto, as unidades fabris e os equiparados (importadores e distribuidores) são obrigados à obtenção de Certificado de Boas Práticas de Fabricação/Boas Práticas de Armazenagem e Distribuição, o que gera a expectativa de um controle indireto a partir do processo produtivo. A Anvisa não analisa a qualidade do produto final⁷³.

Vigilância pós-comercialização nos EUA, União Europeia e Brasil

Os Estados Unidos possuem um sistema de vigilância pós-comercialização que combina tanto informações de origem local, isto é, geradas pelas autoridades estaduais, como geradas diretamente por notificações à autoridade federal,



que consolidam todos os dados. São recebidas informações tanto de consumidores quanto de usuários, sendo estes últimos todos os estabelecimentos ligados direta ou indiretamente a prestações de serviços de saúde que usem produtos sob controle da FDA^{51,55,66}.

Produtos que passam por PMA precisam apresentar plano de acompanhamento pós-comercialização. Vigilância pós-comercialização também é obrigatória para implantes permanentes e produtos destinados a suporte vital ou que apresentem riscos à vida humana 510(k)⁵¹.

A vigilância pós-comercialização tem por objetivo estudar o desempenho do produto liberado ou aprovado na população, identificar falhas ou efeitos indesejados. A notificação à autoridade sanitária federal é denominada Relato de Dispositivos Médicos (do inglês *Medical Device Reporting*). Mediante a análise de notificações, a autoridade sanitária pode tomar diversas medidas de proteção à população, variando desde cartas de orientação até o cancelamento da autorização de comercialização^{51,55,61,66,74}.

Apesar do sistema centralizado e razoavelmente articulado, identificam-se problemas de subnotificação e falhas na análise dos relatórios de notificação, bem como o longo tempo entre a identificação de problemas e a ação devido à extensão do processo administrativo⁷⁵.

O número de *recalls* aponta para fragilidade especial no sistema de registro 510(k), em que, no período de 2005-2009, 71% dos *recalls* de produtos de alto risco foram de produtos 510(k), contra 19% de produtos PMA^{50,56,61,65,76}.

Para aumentar o alcance e consistência dos dados, a FDA lançou em 2008 um programa de vigilância pós-comercialização ativa, denominado “Iniciativa Sentinela”, que consistia no acesso de dados diretamente de prontuários de pacientes de serviços usuários e instituições colaboradoras, transferindo dados agregados e permitindo o monitoramento de produtos classes II e III. Até 2012, a previsão era de se obterem dados de 100 milhões de americanos^{51,66}.

Outra medida importante foi a criação de um sistema de rastreamento com uma identificação única de produto, ou *Unique Device Identification*, inicialmente obrigatório para produtos classe II e III que: a) apresentem possibilidade de efeitos adversos sérios; e/ou b) implantáveis por mais de um ano ou permanentemente, ou que operem como suporte vital fora de uma unidade de saúde⁵¹. O sistema deve permitir o acesso ao histórico do produto desde a sua fabricação até a pós comercialização, integrando prontuário com identificação física no produto, quando possível.

De acordo com relatório independente ao Congresso Americano, o investimento em vigilância pós-comercialização é fundamental em curto e longo prazo, e deve integrar um conceito geral de regulação de produtos para saúde focalizada no ciclo de vida do produto, vendo o processo de registro e vigilância como um sistema regulatório complexo⁷⁵.

Neste sentido, o cenário europeu diverge inteiramente do americano, em virtude das próprias características da União Europeia,

que opera mediante acordos específicos para cada área, sem que os seus países integrantes percam autonomia interna⁶⁵. Na verdade, a distinção entre eles ocorre na fase de registro de produtos, de classificação do risco e na pós-comercialização. Produtos que na comunidade europeia são classe III, nos EUA podem ser passíveis de processo simplificado 510(k). Enquanto nos EUA a autoridade responsável pelo registro tem por objetivo a proteção à saúde da população, tendo financiamento majoritariamente público, na Europa o financiamento é privado^{76,77}, local, de natureza certificadora, desenvolvido com a finalidade de fortalecer a inovação e a política industrial. Na União Europeia, uma vez que o produto esteja no mercado, os fabricantes devem reportar todos os eventos adversos sérios. Essas notificações se dão para as Autoridades Competentes locais de acordo com suas capacidades e normas^{55,57,61,65,67}.

Em seguida, as informações coletadas pelas Autoridades Competentes são armazenadas em uma central de dados, o Banco de Dados Europeu sobre Produtos para a Saúde (*European Databank on Medical Devices - Eudamed*). O Eudamed também contém dados sobre os fabricantes; requisições de certificação, modificações, suspensões, recolhimentos ou recusas; e investigações clínicas. A utilização do Eudamed é obrigatória desde 2011. Os estudos pós-comercialização podem ser requeridos se a segurança e o desempenho de um produto, a médio e longo prazo, não for conhecida pelo uso prévio; ou quando outras atividades de tecnovigilância proveriam dados insuficientes para determinação dos riscos⁷².

Há poucos estudos sobre regulação de produtos para a saúde na comunidade europeia, e mesmo os poucos identificados sugerem que o sistema regulatório europeu oferece maiores riscos aos pacientes devido à ausência de transparência entre os Órgãos Notificadores europeus quanto aos dados e estudos usados para aprovação de produtos, bem como à dificuldade em se articular a vigilância pós-comercialização entre os países. Assim, o cenário mostra que na Europa os produtos podem chegar mais rapidamente ao mercado, embora oferecendo mais riscos^{55,56,59,61,64,65,67}.

As mudanças sugeridas para melhorar o sistema regulatório europeu geralmente visam manter a segurança e o desempenho dos produtos para a saúde. Entretanto, essas reformas também exigem uma maior harmonização das normas padronizadas em toda a Europa⁷⁸, e a avaliação clínica dos dispositivos para assegurar a segurança, desempenho, e benefícios clínicos⁷⁹.

A vigilância pós-comercialização de produtos para a saúde é conhecida no Brasil como tecnovigilância. Trata-se de uma vigilância de eventos adversos e de queixas técnicas de produtos sob vigilância sanitária. Evento adverso é um efeito não desejado, em humanos, decorrente do uso de produtos sujeitos à vigilância sanitária⁸⁰. Queixa técnica é definida como uma queixa de suspeita de alteração/irregularidade de um produto relacionada a aspectos técnicos ou legais, e que poderá ou não causar danos à saúde individual e coletiva⁸⁰.

A Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000⁸¹, atualizada pela Portaria nº 406, de 14 de outubro de 2005⁸², descreve as diversas competências da tecnovigilância, dentre as quais: monitorar o comércio e utilização de materiais de uso para saúde em desacordo com a legislação sanitária vigente, e propor programas especiais de monitoramento da



qualidade de produtos para saúde, em conjunto com os Laboratórios de Saúde Pública e Laboratórios da Rede Metrológica, por meio da realização de análises previstas na legislação vigente.

O projeto “Hospitais Sentinela”, implantado em 2002, foi uma das estratégias utilizadas para incentivar notificações de produtos no mercado. Esse projeto se baseou na criação e manutenção de uma rede qualificada de hospitais, motivada a notificar eventos adversos e queixas técnicas associados à utilização de produtos para a saúde⁸⁰.

A Portaria do Ministério da Saúde (MS) nº 1660 de 22 de julho de 2009⁸³ instituiu o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária, conhecido como Vigipós. O Notivisa é a ferramenta do Vigipós prevista para receber as notificações de eventos adversos e queixas técnicas relacionadas aos produtos. O Notivisa permite que, além dos hospitais da Rede Sentinela, as empresas detentoras de registro de produto e os profissionais de saúde possam notificar eventos adversos e queixas técnicas para a Anvisa e para os demais parceiros do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS)⁸⁴.

Quando surge a necessidade de informar correções ou retirada preventiva de produto do mercado nacional, a tecnovigilância divulga alertas para a sociedade e, em especial, para os profissionais de serviços de saúde. Os alertas são baseados nas notificações voluntárias provenientes dos fabricantes ou detentores do registro do produto no Brasil, notificações da Rede Sentinela e de agências reguladoras internacionais⁸³.

Uma fonte auxiliar para os alertas é o Instituto de Pesquisa de Cuidados Emergenciais (do inglês *Emergency Care Research Institute* - ECRI). Trata-se de uma agência de investigação no setor saúde, independente e sem fins lucrativos, com sede no estado da Filadélfia, Estados Unidos. O ECRI trabalha analisando e divulgando as ações recomendadas sobre eventos adversos e queixas técnicas sancionadas pela FDA e várias agências reguladoras, principalmente da Austrália, do Canadá, da França e da Inglaterra⁸³.

A responsável pela qualidade do produto é a empresa detentora do registro junto à Anvisa. Sendo assim, em caso de falhas identificadas a empresa deve enviar informações técnicas e um plano de ação para corrigir e, sempre que possível, prevenir a recorrência dos problemas⁸⁵. O acompanhamento do cumprimento destas ações é chamado de *enforcement* (execução de ordem), e ainda está em fase de implantação na tecnovigilância⁸³.

Qualidade dos implantes dentários comercializados nos EUA, na União Europeia e no Brasil

Os cirurgiões-dentistas precisam ter ciência de que não existem, em nenhum lugar do mundo, entidades independentes ou organizações que verifiquem sistematicamente se os novos implantes preenchem critérios clínicos mínimos, quer sejam eles quantitativos ou qualitativos⁸⁶. Diante desta realidade, observa-se que os critérios atuais exigidos para registro de novos implantes são insuficientes para assegurar sua eficiência. Uma sugestão seria que os fabricantes de novos implantes dentários similares aos originalmente aprovados, demonstrassem sua adequação através da repetição dos ensaios metalográficos, mecânicos, morfológicos e medição do espaço (*microgap*) entre o corpo do implante e o conector.

Frequentemente as marcas de implante dentário constituem uma divisão de grandes empresas biomédicas. As companhias mais consolidadas estão no Ocidente, mas empresas asiáticas promissoras estão surgindo no mercado ocidental. Não é incomum neste ramo a troca de proprietários ou de denominação das marcas¹.

O índice de tratamentos com implantes bem-sucedidos é alto. Entretanto, a falta de ajuste entre o hexágono do implante e o do intermediário, *gap*⁴⁵ é uma condição que pode trazer prejuízos tanto mecânicos quanto biológicos ao sucesso da terapia⁸⁶.

Recentemente avaliou-se a adaptação cervical de implantes de hexágono externo, plataforma regular, com seus respectivos intermediários por MEV, após a aplicação de dois níveis de torque, respectivamente 20 e 32N²². Para os implantes I1, I2, I3 e I5, a média do *gap* foi de 7,39 (20N) e 5,18 µm (32N), em oposição aos valores de 96,01 (20N) e 95,69 µm (32N) para o I4. Os dados obtidos permitiram concluir que, independentemente do torque empregado, o implante I4 apresentou um *gap* cerca de 13 vezes maior que o dos outros implantes estudados.

A partir de dados comerciais coletados de propagandas realizadas pelos fabricantes, da literatura científica e de sítios da internet, identificou-se em 2004, 225 marcas registradas, produzidas por 78 fabricantes, sendo possível concluir que um cirurgião-dentista poderia optar por aproximadamente 2.000 implantes diferentes para situações clínicas diversas²³. Quatro anos depois, no contexto global, já existiam mais de 6.000 sistemas de implantes e pelo menos 146 fabricantes, sendo que as maiores companhias do ramo eram: Nobel Biocare, Straumann, Dentsply e Biomet-3i²³.

A qualidade das evidências clínicas necessárias para a *American Dental Association* (ADA) certificar um fabricante de implantes foi estudada, tendo os autores também selecionado seis fabricantes, entre os de maior penetração no mercado americano, e avaliado o desempenho clínico de seus produtos³⁶. Cada fabricante foi convidado a fornecer dez referências que permitiram a comercialização dos implantes dentários. Receberam 69 referências e, destas, 59 foram selecionadas, revisadas e classificadas. A maior parte era composta de relatos clínicos e opiniões de especialistas.

Na atualidade, uma variedade de fatores influencia o processo de decisão para aquisição de um sistema adequado. Entre eles, opções cirúrgicas e protéticas, taxas de sobrevivência e sucesso e, claro, os custos gerais^{11,87,88}.

Assim como no sistema norte-americano, o sistema brasileiro permite vias mais rápidas e simples de autorização de comercialização (notificação e isenção), e mesmo o registro pode prescindir de requisitos custosos em tempo e recursos financeiros, como ensaios clínicos extensos, a depender da categorização do produto. No entanto, o sistema brasileiro se aproxima do europeu na necessidade de certificação das unidades fabris e equiparadas, neste último, necessária por força dos padrões de qualidade internacionais adotados. O sistema brasileiro faz uso limitado da certificação e análises pré-comercialização, operando predominantemente com análise documental das informações prestadas pelo peticionante e, de maneira que se pode imaginar colateral,



com as Boas Práticas de Fabricação e Boas Práticas de Armazenagem e Distribuição; interpretamos que a certificação de Boas Práticas tem efeito colateral sobre o produto, pois ela não incide sobre a materialidade deste e nem consubstancia apenas o registro de produtos, mas também a autorização de funcionamento, não sendo, assim, um procedimento específico.

Assim como os EUA, o Brasil é uma federação com uma autoridade sanitária central, e esta coordena ações de vigilância sanitária de pós-comercialização, coletando e organizando dados oriundos das unidades federadas. A dificuldade observada na literatura de coleta de dados na União Europeia se deve ao fato dela ser uma ficção jurídica de países organizados diante de objetivos comuns, mas que, por não perder a soberania, enfrenta questões de coordenação local (nacional) e supranacional. Tal problema não se observa nos EUA e no Brasil, que enfrentam problemas de logística de coleta de dados (criação de sistemas de rastreabilidade, processos de vigilância ativa e passiva), subnotificação e incentivos a notificação, processo administrativo que permita ações eficazes acerca dos riscos, recursos humanos e financeiros escassos etc. As diferenças de maturidade institucional entre EUA e Brasil, de financiamento, sistema jurídico e poder de mercado, apesar de importantes, não chegam a descaracterizar as semelhanças entre os modelos.

A conclusão imediata após a análise crítica dos requisitos necessários para registro e as ações de tecnovigilância para implante dentário é de que o sistema nos EUA, na União Europeia e no Brasil estão, ainda, em aprimoramento, apresentando oportunidades de melhoria tanto no registro como no pós-mercado. Visando contribuir para a discussão sobre o tema, propomos três aspectos fundamentais que demandam atenção urgente.

Estabelecer os requisitos e evidências adequadas para avaliar a qualidade e eficiência dos implantes, particularmente na fase pós-mercado, a fim de defender a saúde pública e certificar a efetividade dos produtos para a saúde, em particular o implante dentário, tendo em consideração que a compra pública se dá por licitação e aquisição do menor preço. Para estes produtos, a análise metalográfica, composição química, morfologia (observando a qualidade e textura da superfície) e, especialmente, a dimensão do espaço entre o implante e o intermediário, trariam maior confiança de que o similar teria desempenho clínico semelhante ao implante de referência.

REFERÊNCIAS

1. Byrne G. Fundamentals of implant dentistry. London: Jonh Wiley & Sons; 2014. Chapter 1, Introduction to dental implants; p. 1-22.
2. Esquivel-Upshaw JF. Dental implant. In: Anusavice KJ, Shen C, Rawls HR. Phillips science of dental materials. St Louis: Saunders; 2013. p. 499-519.
3. Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.
4. Abraham CM. A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. Open Dent J. 2014;8(8):50-5. doi:10.2174/1874210601408010050
5. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O et al. Osseointegrated implants in the treatment

Monitoramento e avaliação pós-comercialização dos produtos para a saúde quanto à segurança e eficácia. Apesar de os vários mecanismos para coletar dados de vigilância pós-comercialização nos Estados Unidos, tais como os sistemas de MedWatch, MedSun e MAUDE; continua havendo subnotificação de eventos adversos. Na União Europeia, os fabricantes são obrigados a relatar os eventos adversos para as Autoridades Competentes, mas não há nenhum mecanismo disponível para os fornecedores e pacientes notificarem eventos adversos. As informações do Eudamed só podem ser trocadas entre as Autoridades Competentes Nacionais e a Comissão Europeia, e não estão disponíveis para consulta pública. No Brasil, a vigilância pós-comercialização é centralizada, porém, ainda é incipiente e as principais iniciativas foram os hospitais sentinelas e o Notivisa. A subnotificação também é uma realidade nacional e as fontes de informação estão desatualizadas. Com a facilidade de acesso à internet, um sistema de notificação *online*, simplificado e focando na apresentação das características do produto, no relato de falha e informações do produto permitiriam construir um banco de dados, georeferenciado, identificando produtos que frequentemente apresentassem acidentes de consumo, os quais poderiam ter restrição para participação em licitações.

Assegurar o acesso público às informações sobre benefícios e riscos dos produtos para a saúde, bem como acesso ao banco de dados proposto no item anterior, concorreriam para a transparência no setor e permitiriam a decisão informada de gestores de saúde, mas, particularmente, da população alvo dos implantes dentários. Existe uma demanda crescente tanto nos EUA, como na União Europeia e no Brasil pelo acesso às informações sobre os produtos e o processo regulatório. Tal iniciativa estimularia a inovação, superação de não conformidade nos produtos, competitividade econômica e, especialmente, harmonização das relações de consumo.

CONCLUSÃO

O aumento do uso de implantes dentários no Brasil tem levado a uma elevação na importação e desenvolvimento nacional de produtos e técnicas inovadoras para o setor. A demanda pelo serviço oferece uma oportunidade de expansão do mercado, porém também apresenta o risco de entrada de produtos de baixa qualidade. Neste contexto, o aprimoramento das atividades de tecnovigilância de implantes dentários é necessário.

of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg. 1977;16(Suppl 1):1-132. doi:10.3109/02844316909036699

6. Duyck J, Naert I. Failure of oral implants: aetiology, symptoms and influencing factors. Clin Oral Investig. 1998;2(3):102-14. doi:10.1007/s007840050054
7. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Thomsen P, Worthington HV. A 5-year follow-up comparative analysis of the efficacy of various osseointegrated dental implant systems: a systematic review of randomized controlled clinical trials. Int J Oral Maxillofac Implants. 2005;20(4):557-68.



8. Jung RE, Zembic A, Pjetursson BE, Zwahlen M, Thoma DS. Systematic review of the survival rate and the incidence of biological, technical and aesthetic complications of single crowns on implants reported in longitudinal studies with a mean follow-up of 5 years. *Clin Oral Impl Res*. 2012;23(Suppl 6):2-21. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02547.x
9. Papaspyridakos P, Chen CJ, Chuang SK, Weber HP, Gallucci GO. A systematic review of biologic and technical complications with fixed implant rehabilitations for edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27(1):102-10.
10. Pjetursson BE, Thoma D, Jung R, Zwahlen M, Zebic A. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implan Res*. 2012;23(Suppl 6):22-38. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02546.x
11. Thoma DS, Sanz Martin I, Benic GI, Roos M, Hämmerle CH. Prospective randomized controlled clinical study comparing two dental implant systems: demographic and radiographic results at one year of loading. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(2):142-9. doi:10.1111/clr.12120
12. International Organization for Standardization. ISO 16443:2014. Dentistry- vocabulary for dental implants systems and related procedure. 2014 [acesso 8 jan 2016. Disponível em: <http://www.iso.org/iso/search.htm?qt=dental+implant&searchSubmit=Search&sort=rel&type=simple&published=on>
13. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986;1(1):11-25.
14. Carvalho NB, Gonçalves SLMB, Guerra CMF, Carreiro AFP. Planejamento em implantodontia: uma visão contemporânea. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*. 2006;6(4):17-22.
15. Levin L. Dealing with dental implant failures. *J Appl Oral Sci*. 2008;16(3):171-5. doi:10.1590/S1678-77572008000300002
16. Needleman I, Chin S, O'Brien T, Petrie A, Donos N. Systematic review of outcome measurements and reference group(s) to evaluate and compare implant success and failure. *J Clin Periodontol*. 2012;39(Suppl 12):122-32. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01836.x
17. Misch CE. Dental implant prosthetics. 2nd ed. Saint Louis: Elsevier; 2015. Chapter 2, Generic root form components terminology; p. 26-45.
18. Misch CE. Implantes dentais contemporâneos. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. Capítulo 4, Teorema do tratamento da tensão para a implantodontia, p. 68-91.
19. Sakka S, Baroudi K, Nassani MZ. Factors associated with early and late failure of dental implants. *J Invest Clin Dent*. 2012;3(4):258-61. doi:10.1111/j.2041-1626.2012.00162.x
20. Abuhussein H, Pagni G, Rebaudi A, Wang HL. The effect of thread pattern upon implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(2):129-36. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01800.x
21. Mathieu V, Vayron R, Richard G, Lambert G, Naili S, Meningaud JP et al. Biomechanical determinants of the stability of dental implants: influence of the bone-implant interface properties. *J Biomech*. 2014;47(1):3-13. doi:10.1016/j.jbiomech.2013.09.021
22. Ribeiro S, Jacomo DRES, Calasans-Maia MD, Delgado IF, Granjeiro JM. Avaliação preliminar da adaptação cervical do conjunto implante e intermediário comercializados no Brasil. *Innov Implant J Biomater Esthet*. 2012/2013;7/8:16-21.
23. Jokstad A, Braegger U, Bruski JB, Carr AB, Naert I, Wenneberg A. Quality of dental implants. *Int J Prosthodont*. 2004;17(6):607-41.
24. Osman RB, Swain M. A Critical review of dental implant materials with an emphasis on titanium versus zirconia. *Materials (Basel)*. 2015;8(3):932-58. doi:10.3390/ma8030932
25. Smith DC. Dental implants: materials and design considerations. *Int J Prosthodont*. 1993;6(2):106-17.
26. Parr GR, Gardner LK, Toth RW. Titanium: the mystery metal of implant dentistry: dental materials aspectw. *J Prosthet Dent*. 1985;54(3):410-4. doi:10.1016/0022-3913(85)90562-1
27. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Brånemark PI, Jemt T. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1990;5(4):347-59.
28. Jemt T, Chai J, Harnett J, Heath MR, Hutton JE, Johns RB et al. A 5-year prospective multicenter follow-up report on overdentures supported by osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996;11(3):291-8.
29. Niinomi M. Mechanical properties of biomedical titanium alloy. *Mater Sci Eng A*. 1998;243(1-2):231-6. doi:10.1016/S0921-5093(97)00806-X
30. Balshi TH. An analysis and management of fractured implants: a clinical report. *Int J Oral Maxillofa. Implants*. 1996;11(5):660-6.
31. Tolman DE, Laney WR. Tissue-integrated prosthesis complications. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1992;7(4):477-84.
32. Jemt T, Lekholm U. Oral implant treatment in posterior partially edentulous jaws: a 5-year follow-up report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993;8(6):635-40.
33. Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part III: problems and complications encountered. *J Prosthet Dent*. 1990;64(2):185-94. doi:10.1016/0022-3913(90)90177-E
34. Piattelli A, Scarano A, Piattelli M, Vaia E, Matarasso S. Hollow implants retrieved for fracture: a light and scanning electron microscope analysis of 4 cases. *J. Periodontol*. 1998;69(2):185-9. doi:10.1902/jop.1998.69.2.185
35. Piattelli A, Piattelli M, Scarano A, Montesani L. Light and scanning electron microscopic report of four fractured implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998;13(4):561-4.
36. Eckert SE, Meraw SJ, Cal E, Ow RK. Analysis of incidence and associated factors with fractured implants: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15(5):662-7.



37. Tagger Green N, Machtei EE, Horwitz J, Peled M. Fracture of dental implants: literature review and report of a case. *Implant Dent.* 2002;11(2):137-43. doi:10.1097/00008505-200204000-00014
38. Patterson EA, Johns RB. Theoretical analysis of the fatigue life of fixture screws in osseointegrated dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1992;7(1):26-34.
39. Morgan MJ, James DF, Pilliar RM. Fractures of fixture component of an osseointegrated implant. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993;8(4):409-14.
40. Hebballi NB, Ramoni R, Kalenderian E, Delattre VF, Stewart DC, Kent K et al. The dangers of dental devices as reported in the food and drug administration manufacturer and user facility device experience database. *J Amer Dent Assoc.* 2015;146(2):102-10. doi:10.1016/j.adaj.2014.11.015
41. Shemtov-Yona K, Rittel D. An overview of the mechanical integrity of dental implants. *BioMed Res Int.* 2015;2015:547384. doi:10.1155/2015/547384
42. U. S. Department of Health and Human Services. Use of International Standard ISO-10993, 'Biological Evaluation of Medical Devices Part 1: Evaluation and Testing' (Replaces #G87-1 #8294) (blue book memo)(Text Only). 2014 [acesso 9 set 2015]. Disponível em: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm080735.htm>
43. Altenstetter C. Medical device regulation in the European Union, Japan, United States: commonalities, differences and challenges. *Innovation.* 2012; 25(4):362-88. doi:10.1080/13511610.2012.723328
44. Angell M. The FDA: this agency can be dangerous. Princeton: Princeton University Press; 2010.
45. Arakawa Y. Role of academic and government leadership in clinical research infrastructure: Japan academic perspective. In: HBD West Meeting at Duke University; 2007 Jan 11; Durham.
46. Freemantle N. Commentary: evaluating and regulating device therapy. *BMJ* 2011;342:d2839. doi:10.1136/bmj.d2839
47. Altenstetter C. Medical device regulation and nanotechnologies: determining the role of patient safety concerns in policymaking. *Law Policy.* 2011;33(2):227-55. doi:10.1111/j.1467-9930.2010.00337.x
48. Drezner DW. All politics is global: explaining international regulatory regimes. Princeton: Princeton University Press; 2007.
49. Johnson JA. FDA Regulation of medical devices. Washington, DC Congressional Research Service; 2012.
50. U. S. Department of Health and Human Services. US food and drug law. 2012 [acesso 8 ago 2015]. Disponível em: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/>
51. Leflar RB. Public accountability and medical device regulation. *Harvard J Law Technol.* 1989;2:1-84.
52. Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. Regulation of medical devices in the United States and European Union. *N Engl J Med.* 2012;366(9):848-55. doi:10.1056/NEJMHle1113918
53. Campbell B. Regulation and safe adoption of new medical devices and procedures. *Br Med Bull.* 2013;(107):5-18. doi:10.1093/bmb/ldt022
54. Ardaugh BM, Graves SE, Redberg RF. The 510(k) ancestry of a metal-on-metal hip implant. *New Engl J Med.* 2013;368(2):97-100. doi:10.1056/NEJMp1211581
55. Feldman MD, Petersen AJ, Karliner LS, Tice JA. Who is responsible for evaluating the safety and effectiveness of medical devices? The role of independent technology assessment. *J Gen Intern Med.* 2008;23 Suppl 1:57-63. doi:10.1007/s11606-007-0275-4
56. Challoner DR, Vodra WW. Medical devices and health: creating a new regulatory framework for moderate-risk devices. *N Engl J Med.* 2011;(15):977-9. doi:10.1056/NEJMp1109150
57. Normand SL, Hatfield L, Drozda J, Resnic FS. Postmarket surveillance for medical devices: america's new strategy. *BMJ.* 2012;345 oct11:e68-48. doi:10.1136/bmj.e6848
58. Council of the European Communities. Council directive 93/42/EEC of 14 june 1993 [acesso 8 ago 2015]. Concerning medical devices. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=EN>
59. Kramer DB, Xu S, Kesselheim AS. How does medical device regulation perform in the United States and the European Union? A systematic review. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001276. doi:10.1371/journal.pmed.1001276
60. Curfman GD, Redberg RF. Medical devices: balancing regulation and innovation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):975-7. doi:10.1056/NEJMp1109094
61. Sorenson C, Drummond M. Improving medical device regulation the United States and Europe in perspective. *Milbank Quart.* 2014;92(1):114-50. doi:10.1111/1468-0009.12043
62. Henegan CTM, Billingley M, Cohen D. Medical-device recalls in the UK and the device-regulation process: retrospective review of safety notices and alerts. *BMJ Open.* 2011;1(1):e000155. doi:10.1136/bmjopen-2011-000155
63. Cohen D, Billingsley M. Europeans are left to their own devices. *BMJ.* 2011;342:127-48. doi:10.1136/bmj.d2748
64. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC nº 56, de 6 de abril de 2001. Estabelece os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde, referidos no Regulamento Técnico anexo a esta resolução. *Diário Oficial União.* 7 abr. 2001.
65. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001. Registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial União.* 24 out 2001.
66. Basu S, Hassenplug JC. Patient access to medical devices: a comparison of U.S. and European review processes. *N Engl J Med.* 2012;367(6):485-8. doi:10.1056/NEJMp1204170
67. Sehnem DP. Métodos alternativos para avaliação da citotoxicidade de biomateriais. *Rev Rede Cuidados Saúde.* 2012;6(2):1-12.



68. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC nº 34, de 08 de julho de 2013. Institui os procedimentos, programas e documentos padronizados, a serem adotados no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), para padronização das atividades de inspeção em empresas de medicamentos, produtos para a saúde e insumos farmacêuticos e envio dos relatórios pelo sistema CANAIS. Diário Oficial União. 10 jul 2013.
69. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013. Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão da Certificação de boas práticas de fabricação e da certificação de boas práticas de distribuição e/ou armazenagem. Diário Oficial União. 15 ago 2013.
70. Brasil. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Diário Oficial União. 15 ago 2013.
71. Duarte LR Leahy FM. Carlos Nelson Elias: entrevista. Dental Press Implantol. 2012;6(2):8-18.
72. Challoner DR. Medical devices and public's health: the FDA 510(k) clearance process at 35 years. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
73. Resnic FS, Normand SL. Postmarketing surveillance of medical devices- filling in the gaps. N Engl J Med. 2012;366(10):875-7. doi:10.1056/NEJMp1114865
74. Bergsland J; Elle OJ; Fosse E. Barriers to medical device innovation. Med Devices (Auckl). 2014;7:205-9. doi:10.2147/MDER.S43369
75. Dietrich EM, Sharfstein JM. Improving medical device regulation: a work in progress [Invited Commentary]. JAMA Intern Med. 2014;174(11):1779-80. doi:10.1001/jamainternmed.2014.3211
76. European Commission. Proposal for a regulation of the European parliament and of the council on medical devices and amending directive 2001/83/EC, regulation (EC) Nº 178/2002 and regulation (EC) No 223/2009. Brussels: European Commission; 2012.
77. European Parliament. Draft report on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on Medical Devices, and amending directive 2001/83/EC, regulation (EC) Nº 178/2002 and regulation (EC) Nº1223/2009. Brussels: European Commission, Committee on the Environment, Public Health and Food Safety; 2013.
78. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Manual de tecnovigilância: abordagens de vigilância sanitária de produtos para a saúde comercializados no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010.
79. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000. Regimento interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diário Oficial União. 22 dez 2000.
80. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Portaria nº 406, de 14 de outubro de 2005. Ajuste do Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diário Oficial União. 17 out 2005.
81. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o sistema de notificação e investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPÓS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial União. 23 jul 2009.
82. R Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC nº 23, de 4 de abril de 2012. Dispõe sobre a obrigatoriedade de execução e notificação de ações de campo por detentores de registro de produtos para a saúde no Brasil. Diário Oficial União. 5 abr 2012.
83. Jokstad A. Oral implants: the future. Austral Dental J. 2008;53(Suppl 1):89-93. doi:10.1111/j.1834-7819.2008.00046.x
84. Scarano A, Assenza B, Piattelli M, Iezzi G, Leghissa GC, Quaranta A et al. A 16-year study of the microgap between 272 human titanium implants and their abutments. J Oral Implantol. 2005;31(6):269-75. doi:10.1563/753.1
85. Jokstad A et al. Osseointegration and dental implants. Ames: Willey-Blackwell; 2008. Chapter 1, Implant dentistry: a technology assessment. p. 3-26.
86. Eckert SE, Choi YG, Sánchez AR, Koka S. Comparison of dental implant systems: quality of clinical evidence and prediction of 5-year survival. Int J Oral Maxillofac Implants. 2005;20(3):406-15.
87. Bhatavadekar N. Helping the clinician make evidence-based implant selections: a systematic review and qualitative analysis of dental implant studies over a 20 year period. Int Dental J. 2010;60(5):359-69.
88. Garrafa V. Bioética e odontologia. In: Kriger L, organizador. Promoção de saúde bucal. São Paulo: Artes Médicas; 2003. p. 495-504.

Agradecimentos

Este estudo contou com apoio financeiro da FAPERJ (E26-/111.326/2014). Os autores agradecem à Coordenação da Pós-graduação em Vigilância Sanitária - INCQS/Fiocruz. IFD e JMG são bolsistas de produtividade do CNPq.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.
Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.